

Aus dem Pathologisch-anatomischen Institut der Universität Basel

Vorsteher: Prof. Dr. A. Werthemann

Arbeit unter Leitung von Prof. Dr. S. Scheidegger

THYMOME

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde der Medizinischen Fakultät
der Universität Basel

vorgelegt von

THEODOR GOPPELSROEDER

von Basel

1957

VERLAG P. G. KELLER - WINTERTHUR ~~1961~~

Aus dem Pathologisch-anatomischen Institut der Universität Basel

Vorsteher: Prof. Dr. A. Werthemann

Arbeit unter Leitung von Prof. Dr. S. Scheidegger

THYMOME

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde der Medizinischen Fakultät
der Universität Basel

vorgelegt von

THEODOR GOPPELSROEDER

von Basel

VERLAG P. G. KELLER - WINTERTHUR 1961

Von der Medizinischen Fakultät der Universität Basel genehmigt
auf Antrag von Prof. Dr. S. Scheidegger.

Tag der Promotion: 28. November 1957.



Einleitung

Tumoren des Thymus wurden schon in der zweiten Hälfte des letzten Jahrhunderts beschrieben. Schon damals zeigten sich die grundlegenden auch heute noch bestehenden Schwierigkeiten in der Einteilung dieser Geschwülste in mesenchymale und epitheliale. Unter den von *Wiesel* gesammelten frühen Literaturfällen finden sich im deutschen Schrifttum sogenannte *Spindelzellsarkome*, *Rundzellsarkome* und *Lymphosarkome*, wogegen epitheliale Tumoren vorwiegend in französischen Arbeiten publiziert wurden.

Die Schwierigkeiten in der Beurteilung haben ihren Grund darin, dass die Ansichten über die Natur der kleinen Rindenzellen des Thymus stark auseinandergehen.

His und *Stieda* vertraten die Meinung, die ursprünglich rein epitheliale Anlage des Thymus werde im Verlaufe der Organentwicklung von bindegewebigen Elementen durchwachsen. Dabei seien die Hassalschen Körperchen als Reste dieser epithelialen Anlage aufzufassen, wogegen der eigentliche Thymus mesenchymaler Herkunft sei (Theorie der Pseudomorphose).

Kölliker, der erstmals den Thymus vom Epithel der Schlundtaschen ableitete, beschrieb das Organ daher als epithelial. *Stöhr* griff diese Ansicht auf, fasste jedoch die kleinen Rindenzellen als Abkömmlinge der grossen epithelialen Elemente auf und bezeichnete somit folgerichtig das Organ als ein rein epitheliales (Transformationstheorie).

Hammar, welcher sich speziell mit dieser Drüse beschäftigt hat, konnte an Thymusdrüsen menschlicher Feten verschiedenen Alters nachweisen, dass es sich bei diesem Organ um ein von eingewanderten Lymphozyten infiltrierte, epitheliales Gebilde handelt. Auch bei der Untersuchung von verschiedenen Vertebraten konnte er für seine Theorie unterstützende Faktoren anführen. So findet sich beispielsweise bei den Teleostei eine sogenannte Thymusplacode, welche die Infiltration des Epithels durch die Lymphozyten besonders deutlich erkennen lässt. *Hammar* fand beim Studium der *Histogenese des menschlichen Thymus*, dass aus der dritten und zum Teil auch aus der vierten Schlundtasche solide, rein epitheliale Anlagen hervorgehen. Am Ende des zweiten Embryonalmonats wird dieses Keimlager von Lymphozyten infiltriert, welche durch die umgebenden Blutgefässe in die Anlage einwandern. Das Epithel wird durch solche Elemente

auseinandergedrängt und erhält dadurch seine reticuläre Struktur. Die Lymphozyten sollen sich teils durch Einwanderung, teils durch autochthone Teilung vermehren. Da in den zentralen Partien des Organs die Epithelzellen hypertrophieren und sich zu syncytialen, grosszelligen Massen verbinden, die Lymphozyten hingegen aus dem Zentrum gegen die Peripherie abwandern, entstehen Rinde und Mark. Bindegewebige Septen dringen in die Rinde ein, unterteilen sie und geben dem Organ die charakteristische lobuläre Struktur. Bei Feten von 50 mm Länge treten bereits die ersten Hassalschen Körperchen auf, welche durch Anschwellen einer aus dem epithelialen Verband losgelösten Epithelzelle entstehen, neben zwiebelschalenartigem Anlegen umliegender gleicher Elemente.

Das fertige Organ besteht aus einem epithelialen Reticulum mit eingestreuten Lymphozyten. Dieser Bau wird als *lymphoepithelial* bezeichnet.

Auf diesen Erkenntnissen fassen die neueren Einteilungen der epithelialen Thymustumoren. Aus der relativ grossen Anzahl solcher Deutungsversuche, auch in den modernen Arbeiten, geht deutlich das Bedürfnis hervor, alle bisher beschriebenen Beobachtungen zu erklären. Auf die wesentlichen Klassifikationen soll später eingegangen werden.

Die Thymustumoren sind seltene Geschwülste. Sie machen etwa 7 % der Tumoren des vorderen Mediastinums aus (*Roche*, zit. nach Brunner und Werlin). Nach *Symmers* fanden sich auf 17 000 Sektionen 24 solche Blastome. Ihre Seltenheit erklärt sich nach *v. Albertini* dadurch, dass der Thymus eine viermal kürzere Lebensdauer als der übrige Körper hat und somit das Geschwulstalter gar nicht erreicht wird. Doch ist hervorzuheben, dass der Thymus auch nach der physiologischen Involution zeit lebens nie ganz verschwindet (*Hammar*).

Das typische Thymom liegt im vorderen oberen Mediastinum, im Raum vor den grossen Gefässen über der Herzbasis, also im eigentlichen Thymusgebiet. Oft erstreckt es sich weiter nach caudal auf das Pericard. Entsprechend der embryologischen Entwicklung des ursprünglich paarigen Thymus von der dritten Schlundtasche caudalwärts, werden auch atypische Lokalisationen beschrieben, so vor allem in der seitlichen Halsgegend. Einen aussergewöhnlichen Fall stellt ein primär intrapulmonales Thymom bei einem Fall von Myasthenia gravis dar (*McBurney*). Auch *Castleman* beschreibt ein subpleural gelegenes Thymom, wobei er allerdings annimmt, dass es sich um ektopisch in Pleuranähe liegendes Thymusgewebe handle, welches dann infiltrierend die Pleura durchwachsen habe.

Die Thymome wachsen im allgemeinen langsam. Ihr Gewicht beträgt nach *Castleman* im Durchschnitt bei Fällen mit Myasthenie 70 g, bei

solchen ohne Myasthenie bis 300 g und darüber. Sie sind meistens gut begrenzt und in der Regel von einer derben Kapsel umgeben, welche manchmal Verkalkungen aufweist — nach *Castleman* ein Zeichen des langen Bestehens des Tumors. Die Oberfläche ist im allgemeinen wulstig oder grobknotig. Häufig finden sich regressive Veränderungen wie Nekrosen und Zysten.

Durch Umwachsen der grossen Gefässe, oft auch nur durch Druck, führen die Tumoren zu den Symptomen eines raumverdrängenden Prozesses im Thorax, zu Einflusstauung und Ödemen. Die malignen Thymome gehen meistens auf das Pericard und auf die Pleura über. Manchmal lösen sich einzelne Tumorknoten aus dem Verband ab und setzen sich als Implantationsmetastasen auf caudalen Pleuraabschnitten oder dem Zwerchfell fest. Oft trifft man den Tumor aber auch in mediastinalen, bronchalen, supraclaviculären und trachealen Lymphknoten. Auch in entfernteren Organen wurden Metastasen beschrieben. Mehrere Autoren lehnen jedoch Thymome mit Fernmetastasen ab und betrachten das Thymom als eine nicht metastasierende, mehr lokal sich ausbreitende Geschwulst (*Castleman, Iverson, Lowenhaupt* und *Brown*). Man trifft jedoch immer wieder ältere und neuere Arbeiten, welche Thymome mit sicheren hämatogen entstandenen Fernmetastasen beschreiben. Leider lassen sich nach *v. Albertini* histologisch keine sicheren Kriterien für den Malignitätsgrad dieser Tumoren angeben.

Interessant ist das Vorkommen von Thymusveränderungen und Thymomen bei der Myasthenia gravis. *Weigert* beschrieb 1901 erstmals die Kombination eines Thymustumors mit dieser Krankheit. Die Funktion des Thymus spielt bei der Myasthenie zweifellos eine Rolle. So werden in der Literatur alle Stadien der Thymusvergrösserung von der fehlenden Involution (*Hammar*) der Persistenz über die Hyperplasie bis zum Tumor, dem Thymom beschrieben. Solche Veränderungen im Thymus finden sich nach *Kaufmann* in 50 bis 75 % einer Myasthenia gravis. In 15 bis 28 % handelt es sich dabei um Thymome. *Ringertz*, der selbst bei 27 Myastheniefällen neunmal, d. h. bei einem Drittel, Thymome feststellte, bezeichnet das statistische Resultat von *Good* als das wahrscheinlich beste, wonach bei 206 Myastheniepatienten 33mal röntgenologisch ein Tumor sichtbar war; d. i. in 16 %. Dieses Resultat stimmt mit demjenigen von *Castleman* überein, welcher den Anteil mit 15 % veranschlagt. Von den übrigen zeigen 80 % einen mikroskopisch abnorm gebauten Thymus und nur 20 % ein dem Alter entsprechendes Organ. Die Rolle des Thymus bei diesem Krankheitsbild ist noch ungeklärt. Die Tatsache, dass eine Thymushyper-

plasie auch bei Akromegalie, Morbus Addison, Hyperthyreose und bei Kastraten vorkommt, spricht dafür, dass diesem Organ eine endokrine Funktion zukommt. *Ringertz* machte darauf aufmerksam, dass die Schwere der myasthenischen Symptome nicht vom Vorhandensein eines Tumors abhängig sei.

In neuerer Zeit wurde versucht, diese Krankheit durch die Exstirpation des Thymus zu beeinflussen. Die Resultate lassen jedoch keinen eindeutigen Zusammenhang des Leidens mit der Funktion des Thymus erkennen. Nach *Eaton* und *Clagett* wird die Myasthenie durch die Thymectomy nicht gebessert.

Eigene Beobachtungen

Beobachtung 1

L.-M., H., 57j. (1. Med. Universitätsklinik, Bürgerspital Basel; Direktor Prof. H. Staub)

Der 57jährige Schreiner erkrankte vor 10 Jahren an einer Bronchitis mit starkem eitrigem Auswurf. Der Hausarzt, der den Patienten damals durchleuchtete, stellte einen Schatten in der linken Lungenspitze fest. Nach der Therapie des Hausarztes soll jedoch dieser Befund wieder verschwunden sein. Vor ca. 1½ Monaten erkrankte der Mann erneut. Mit starkem Husten und Auswurf wurde er in stark dyspnoischem Zustand auf die 1. Med. Klinik des Bürgerspitals Basel eingewiesen. Bei der Untersuchung fand sich eine hämorrhagische Pericarditis. Die cytologische Analyse des Punktes nach Papanicolaou ergab: vereinzelte nackte Kerne und stark atypische Zellen. Einzelne Doppelkerne. Anisonucleose. In der Folge wurde ein vergrößerter cervicaler Lymphknoten excidiert. Bei der histologischen Untersuchung (E. N. 11661/56) ergab sich das Bild eines Carcinoma simplex, das zum Teil auch etwas weiter differenziert war und an ein Plattenepithelcarcinom erinnerte. Selten fanden sich Parakeratosen. Der Tumor war reich an Mitosen und hatte stellenweise auch die Kapsel durchbrochen. Die histo-pathologische Diagnose lautete: Metastase eines entdifferenzierten Plattenepithelcarcinoms in Lymphknoten.

Wegen des schlechten Allgemeinzustandes des Patienten und wegen der starken Herzinsuffizienz konnte das Krankheitsbild nicht weiter abgeklärt werden. Es war in Erfahrung zu bringen, dass der Mann während 35 Jahren täglich 20 Zigaretten geraucht hatte. Ein 9 Tage vor dem Exitus angefertigtes Blutbild ergab bei 7200 Leukozyten 12,7 % Lymphozyten. Einen Monat nach der Spitaleinweisung kam der Patient unter starker Dyspnoe und Cyanose ad exitum.

Bei der Sektion (S. N. 1154/56) ergab sich folgender Befund (Protokoll auszugsweise): Bei Eröffnung des Thorax ist der Herzbeutel mit der vorderen Brustwand flächenhaft verwachsen. Über dem Pericard, mehr nach links vom Mediastinum, finden sich zwei 8 mal 3 cm messende, nebeneinander verlaufende, äusser-

lich und auf Schnitt gelbrötliche, lappenartige Gebilde. Ihre Oberfläche ist unregelmässig, höckerig gestaltet und durch wenig tiefgreifende Kerben unterteilt. Das Pericard ist überall verdickt und fest. Die Innenfläche des Herzbeutels ist unregelmässig, dunkelrot gefärbt und von kleinen Nischen und Vorwölbungen eingenommen. Auf Schnitt sind die Geschwulstmassen markig. Im Pericardialraum finden sich 700 ccm blutiger Flüssigkeit.

Die rechtsseitigen paratrachealen Lymphknoten sind vergrössert, zum Teil bis walnussgross und miteinander verbunden. Auf Schnitt zeigen sie eine gelb-weissrötliche Farbe. Auch die bronchalen Lymphknoten sind gross, derb und von weisslichem Tumor durchsetzt. An der rechten Carotisteilungsstelle findet sich ebenfalls ein Paket von Lymphknoten. Im Bereich der periphersten Bronchien des rechten Unterlappens findet sich an einer 1-Fr.-Stück grossen Stelle ein weisslicher, derber Bezirk der Bronchialschleimhaut. Etwas näher gegen den Hilus zu, ebenfalls im rechten Unterlappen, sieht man einen bohnergrossen Lymphknoten, der von weisslichem Gewebe durchsetzt ist.

Mikroskopische Untersuchung:

Der excidierte cervicale Lymphknoten (E. N. 11661/56) zeigt nur noch wenig erhaltenes lymphatisches Gewebe. Es finden sich multiple, in ihrer Gesamtheit fast den ganzen Lymphknoten einnehmende Nester von epithelartigen Zellen, die einen grossen bläschenförmigen Kern mit 1—2 Nukleolen und zartem Chromatingerüst sowie ein im Hämalaun-Eosin-Präparat schwach eosinophil reagierendes, ziemlich reichliches Protoplasma aufweisen. Diese Zellverbände zeigen epitheliale Anordnung, und in ihren zentralen Partien oft Nekrosen. Daneben finden sich an wenigen Stellen Zellgruppen, deren Zellen grösser sind. Ihr Protoplasma ist stark eosinophil. Man findet etwa Parakeratosen. Oft erscheinen diese Zellen gebläht. Die Kerne entsprechen den übrigen Tumorzellen. Hie und da sind vereinzelte Lymphozyten eingestreut. Stellenweise finden sich Gefäss-einbrüche, welche beide Zelltypen enthalten. Mitosen sind gehäuft.

Bei der histologischen Untersuchung des Sektionsmaterials breitet sich im pericardialen Fettgewebe ein Tumor aus, der vorwiegend aus Nestern aufgebaut ist. Diese bestehen aus zwei voneinander gut unterscheidbaren Zelltypen. Einmal finden sich hier die grossen Zellen wieder mit ihrem deutlich eosinophilen Cytoplasma. Oft sieht man um den Kern herum einen blassen Cytoplasmasaum. Daneben sieht man wiederum die zweite, kleinere Zellform. Die Tumornester bestehen zum grössten Teil aus beiden Zelltypen, doch kommen auch reichlich rein gross- und kleinzellige Verbände vor. Bei den gemischten Nestern fällt auf, dass meist eine rein grosszellige Partie den eher kernarmen, breiten bindegewebigen Septen, welche das Gewebe durchziehen, anliegt. Die rein grosszelligen Nester zeigen immer wieder Zellhaufen, in welchen eine zentrale Zelle ein helleres, zum Teil feinschaumiges Protoplasma aufweist und eher etwas grösser ist. Eben solche grosse Zellen legen sich dabei zwiebelschalenartig an, ein Verhalten, das an den Bau der Hassalschen Körperchen erinnert.

Hin und wieder vorkommende Parakeratosen lassen diesen Zelltypus oft als plattenepithelähnlich erscheinen. Im Bereich der Fettgewebスマschen überwiegt der kleinzellige Typus. Zum Teil liegen diese Elemente in Verbänden, zum Teil sind sie jedoch sarkomartig aufgelöst. Jedenfalls fällt auf, dass der grosszellige Typus stromareicher ist als der kleinzellige. Hie und da scheinen sich die grossen Zellen im Bindegewebe zu verlieren. Ihre Zellgrenzen werden dabei unscharf. Bei ein-

zelen solchen Elementen sind feine protoplasmatische Fortsätze zu erkennen. Der Tumor weist nur wenige Mitosen auf, dagegen finden sich reichlich Gefäss-einbrüche, welche beide Zellelemente enthalten. Alle untersuchten Stellen des Tumors über dem Pericard und in den Metastasen sind gleich gebaut. Der Tumor ist von einer dünnen bindegewebigen Kapsel umschlossen, von welcher Septen in die Tiefe strahlen. Überall finden sich stark mit Blut gefüllte Kapil-laren. Das Bindegewebe ist strukturarm. Bei Färbung nach Gömöri sind im Bereich der Tumorzellen keine Gitterfasern nachzuweisen. Zum Teil ist der Tumor in Nekrose begriffen.

Die untersuchten *Lymphknoten* zeigen intensive Durchwachsung mit Tumor. Hier überwiegt vor allem der kleinzellige Typus, der meist sarkomartig aufge-löst erscheint.

Bei dem *Knoten im Lungengewebe* ist zu erkennen, wie der Tumor sich in Lymphspalten ausbreitet. Die Lymphspalten der Bronchialschleimhaut sind mit Tumorzapfen angefüllt.

Die abschliessende pathologisch-anatomische Diagnose lautet:

Thymom: primitiver, epithelialer maligner Tumor vom Typus des rein epithelialen Thymoms, im vorderen Mediastinum sich ausbreitend, mit teilweisem Erhaltenbleiben der Thymusform. Einwachsen in das Pericard mit schwerer, zum Teil keloidartiger und hämorrhagischer Pericarditis und 700 ccm hämorrhagi-schem Erguss. Starke Erschlaffung und Dilatation des ganzen Herzens. Meta-stasen in mediastinalen und rechtsseitigen cervicalen Lymphknoten. Kleinere Metastasen in bronchalen Lymphknoten, zum Teil übergreifend auf die Bronchien. Doppelseitiger Hämatothorax.

Beobachtung 2

Sch., H. W., 38j. (1. Med. Universitätsklinik, Bürgerspital Basel; Direktor Prof. H. Staub).

Der 38jährige Mann spürte vor ca. 4 Monaten erstmals ein beklemmendes Druckgefühl hinter dem Sternum. Dazu gesellte sich nach einer Woche ein Reiz-husten. Es bestanden Schluckbeschwerden beim Genuss fester Speisen. In der Folge klagte der Patient über starke Ermüdbarkeit, Arbeitsdyspnoe und starken Juckreiz im Bereich beider Unterschenkel. Der Mann war ein mässiger Raucher. Bei 4400 Leukozyten fand sich eine Lymphopenie von 5,7 %, bei normaler Anzahl von Eosinophilen. 5 Wochen nach Beginn der Symptome erfolgte die Spitalein-weisung unter der Verdachtsdiagnose: Hodgkin. Ein Röntgenbild zeigte einen kindskopfgrossen Mediastinaltumor. Ein beidseitiger Sinuserguss der Pleuren wurde punktiert und ergab bei der Untersuchung nach Papanicolaou eine Aniso-caryose und entzündliche Begleiterscheinungen. Die Durchleuchtung ergab zudem einen Verdichtungsprozess im rechten Lungenoberlappen. Nach einer 12tägigen Percortentherapie wurde mit einer Röntgenbestrahlung begonnen. Ca. einen Monat nach Spitaleintritt wurde vom Röntgenologen ein maligner Thymustumor ver-mutet. Ein inzwischen gewachsenes Lymphom wurde excidiert und ergab histo-pathologisch ein wahrscheinlich reticuläres Sarkom.

Nach einer Tiefendosis von 2000 r bei 6500 r Gesamtoberflächendosis war der Tumor nicht kleiner, jedoch buckliger geworden. Der Allgemeinzustand des Pa-

tienten verschlechterte sich zusehends. Bei starker Abmagerung traten täglich hohe fieberschübe und eine Tachycardie auf. Die Lymphozyten fehlten im Ausstrich vollständig. Eine erneute Probeexcision aus einer supraclaviculären Drüse ergab histologisch eine vorwiegend sarkomatöse, reticuläre Wucherung mit stellenweise Hodgkin-ähnlichem Bild. In den letzten Tagen vor dem Exitus hatte der Patient den Eindruck, sein Herz kontrahiere sich nicht mehr symmetrisch (bei dem autopsischen Befund einer Myocarddurchwachsung eine recht interessante Angabe). Ca. 4 Monate nach Beginn der Symptome erfolgte der Exitus letalis.

Die klinische Diagnose lautete: Mediastinaltumor. Reticulosarkom.

Sektion (S. N. 1111/56) (Protokoll auszugsweise)

Bei der Eröffnung des Thorax findet sich eine das ganze Mediastinum ausfüllende grosse, derbe Masse von grauer Farbe, welche nach vorne mit dem Sternum verwachsen ist. Beide Lungen sind im Hilusgebiet mit diesem mediastinalen Tumorgewebe verwachsen. Im übrigen finden sich keine Verwachsungen der Pleuren, doch sind diese zum Teil von strangförmigen, weissgrauen Auflagerungen bedeckt. Beide Oberlappen der Lungen sind von derben grauen Tumormassen durchsetzt. Die beidseitigen Hilus- sowie die trachealen und bronchalen Lymphknoten sind in den Tumor einbezogen. Auch der rechte Mittellappen ist von demselben Tumorgewebe infiltriert. Die übrigen Lymphknoten des Mediastinums sind auf Schnitt grauschwarz, teilweise auch von grauen Tumormassen durchsetzt. Kleine Tumorknötchen von derselben Beschaffenheit durchsetzen auch die mittelgrosse Schilddrüse. Die Bronchien sind nirgends eingengt. In beiden Pleurahöhlen findet sich hämorrhagischer Erguss. Eine axilläre Lymphdrüse rechts ist vergrössert und derb. Das Pericard enthält etwas vermehrte, leicht blutige Flüssigkeit. Das parietale Blatt ist verdickt und zottig belegt. Auf dem Epicard finden sich im Bereiche der Vorderwand des Herzens sowie der rechten Ventrikelseitenwand ausgedehnte, knotenförmige Gewebswucherungen, welche in das Myocard eindringen. Das Myocard ist auf Schnitt von brauner Farbe und von grauen Massen durchsetzt. Die linke Niere zeigt ein kleines graues, derbes Knötchen im Parenchym.

Mikroskopische Untersuchung:

Der *excidierte axilläre Lymphknoten* (E. N. 9574/56) ist ganz von Tumorgewebe eingenommen. Dieses besteht hauptsächlich aus dichtgelagerten, runden, grossen Zellen mit bläschenförmigem, meist rundem Kern. Das Cytoplasma ist reichlich vorhanden und stellt sich im Hämalaun-Eosin-Präparat schwach eosinophil dar. Diese Zellen sind öfter epithelial gebunden. Sie sind in Reihen und Strängen angeordnet. Mitosen sind häufig. Daneben finden sich spärliche 2—3-kernige Riesenzellen von ovaler Form, deren reichliches Protoplasma hie und da Vacuolen aufweist. Diese Riesenzellen erinnern etwas an den Sternbergschen Typus. Zwischen den Zellgruppen des Tumors sind Lymphozyten in wechselnder Menge eingestreut. Der Tumor hat die Kapsel des Lymphknotens durchwachsen.

Der *supraclaviculäre Lymphknoten* (E. N. 11099/56) ist vollständig von einem Tumorgewebe durchwachsen, welches aus ziemlich uniformen runden Zellen mit bläschenförmigem oft pyknotischem Kern und einem ziemlich reichlichen Protoplasma besteht. Diese Zellen liegen in den zentralen Partien des Lymphknotens sehr dicht und oft in Strängen. Es lässt sich vielfach eine gewisse epitheliale Zellbindung feststellen. In den peripherischen Teilen des Tumors sind die Zellen etwas lockerer gefügt. Vereinzelt sind feine protoplasmatische Fort-

sätze zu erkennen. Auch sieht man reichlich Mitosen. Daneben finden sich 2—3-kernige grosse Riesenzellen, welche an Sternbergsche Zellen erinnern. Der Tumor ist sehr reich an Blutgefässen. Oft sieht man eine perivaskuläre Anordnung der Tumorzellen um kleine Kapillaren herum. Die Kapsel des Lymphknotens ist vom Tumor durchwachsen. Zwischen den Tumorzellen finden sich zum Teil spärliche Lymphozyten.

Bei der Untersuchung des *Thymoms* breitet sich in einem lockeren, struktur- und kernarmen Bindegewebe des Mediastinums ein Tumor aus, der in einzelne Nester unterteilt ist. Breite Bindegewebssepten unterteilen das Gewebe. Die Hauptmasse der Tumorelemente besteht aus grossen polymorphen, teils ovalen, teils polygonalen Zellen. Die Kerne sind vielgestaltig, bald oval, bald gekrümmt, und zeigen reichliche Pyknosen. Auch sind oft Mitosen anzutreffen. Die Zellgrenzen sind meist unscharf, das Zytoplasma blass oder leicht eosinophil. An einzelnen Stellen sind zum Teil verzweigte Protoplasmafortsätze zu erkennen. Meist liegen diese grossen Elemente einzeln oder in locker gefügten Verbänden. Nur an wenigen Stellen sieht man 2 oder 3 Zellen in einer Reihe liegen, wodurch eine epitheliale Gebundenheit angedeutet wird. Meist erscheint jedoch der Tumor als sarkomartig aufgelöst. Mehrkernige Zellen sind selten. Kerntrümmer zwischen den Tumorzellen sind häufig.

Vom *Epicard* her dringt der gleiche Tumor gegen das Myocard vor. Der Tumor tritt zwischen die Muskelfasern ein. Etwas öfter liegen die Zellen hier in Reihen nebeneinander.

Die *Schilddrüse* zeigt wie das Myocard eine deutliche Infiltration mit Tumor. Überall fällt die geringe reaktive Entzündung auf. Die untersuchten *Lymphknoten* und das *Femurmark* zeigen denselben Tumor. Der *Tumorknoten* im Rindenbereich der *linken Niere* enthält die gleichen Tumorelemente. Hier zeigt sich wieder die Infiltration der Umgebung. Dabei fällt auf, wie der Tumor vor den orteigenen Strukturen wie Glomerula und Tubuli halt macht und sie umwächst. Bei Färbung nach Gömöri zeigt sich eine feine Gitterfaserneubildung.

Die pathologisch-anatomische Diagnose lautete:

Rein epitheliales Thymom: ausgedehnte Durchwachsung des Thymus und des vorderen Mediastinums mit Infiltration des Pericards und Epicards sowie der anliegenden Teile beider Oberlappen. Durchwachsungen des Myocards. Beidseitige carcinomatöse Pleuritis mit leicht hämorrhagischem Erguss. Fibrinös-hämorrhagische Pericarditis. Carcinomatose von rechtsseitigen cervicalen, axillären, paratrachealen, parapancreatischen und lumbalen Lymphknoten. Kleine Metastase der linken Niere. Kontinuierliche Durchwachsung der Schilddrüse. Starke Erschlaffung und Dilatation des Herzens. Oligämie und Verfettung des Myocards.

Beobachtung 3

B.-M., F., 93j. (Altersheim des Bürgerspitals Basel; Direktor Dr. Jucker).

Der 93jährige pensionierte Buchhalter, der im Altersheim lebte, litt seit einem Jahr an recidivierenden Pneumonien. Er starb unter den Zeichen einer Apoplexie. Zu Lebzeiten des Patienten haben nie Zeichen einer Thymusgeschwulst bestanden.

Die klinische Diagnose lautete: Cerebraler Insult. Status nach Apoplexie mit linksseitiger Hemiplegie. Arteriosclerosis cerebri. Myodegeneratio cordis mit Rechtsinsuffizienz. Recidivierende eitrige Bronchitiden. Pneumonie links.

Autopsie (S. N. 1495/56) (Protokoll auszugsweise)

Bei eröffnetem Thorax findet sich in beiden Pleurahöhlen klare, leicht hämorrhagische Flüssigkeit. Im vorderen Mediastinum findet sich, dem Pericard aufgelagert, ein Tumor von eiförmiger Gestalt. Er misst $8 \times 4 \times 3$ cm. Dieser Tumor reicht nach rechts bis an den Lungenrand. Die obere Hälfte der Geschwulst ist markig weich, auf Schnitt von graurötlicher Farbe. In den zentralen Partien finden sich mehrere bis erbsgrosse, etwas strahlig begrenzte, dunkelblaurote Flecken. Dieser Teil des Tumors ist von einer zarten Kapsel umgeben, welche an das mediastinale Fettgewebe angrenzt. Der untere Teil der Geschwulst besteht aus einer kastaniengrossen, mehrkammerigen, glatt- und dünnwandigen Zyste, welche mit klarer, etwas weisslicher Flüssigkeit gefüllt ist. Der Tumor ist auf dem Pericard wenig verschieblich, sonst nirgends verwachsen. Das Pericard ist überall zart.

Bei der histologischen Betrachtung ist der Tumor von einer breiten, aus kollagenem Bindegewebe bestehenden Kapsel umgeben, welche auch eine Zyste am unteren Pol der Geschwulst umzieht. Die Kapsel weist hie und da kleine Lymphozytenhaufen auf, ist jedoch nirgends von Tumor durchwachsen. Vereinzelte dünne bindegewebige Septen durchziehen den Tumor. Das Blastom zeigt histologisch zwei verschieden aufgebaute Teile. Die peripherischen Partien bestehen aus langen, spindeligen Zellen mit länglichem, oft gekrümmtem, dunkel gefärbtem Kern. Das Chromatingerüst ist zart und deutlich erkennbar, das Zytoplasma unscharf begrenzt und spärlich. Es ist im Hämalaun-Eosin-Präparat rosa gefärbt. Solche Zellen zeigen eine sogenannte rhythmische Anordnung und bilden wirbelähnliche, manchmal bandförmige Strukturen. Oft formen sie dicht aneinanderliegende epithelartige oder auch mehr lockere Reihen. Zwischen den einzelnen Zellreihen sind bei Bindegewebsfärbungen nach van Gieson deutlich rot gefärbte, sehr feine Bindegewebsfasern zu erkennen. Nur sehr spärliche Lymphozyten sind diesen spindeligen Elementen beigemischt. In den zentralen Bezirken sind die Zellen weniger spindelig, mehr oval und weisen einen helleren ovalen Kern auf. Abgesehen von der Form sind diese Elemente ohne weiteres mit denjenigen der peripherischen Abschnitte vergleichbar. Diese Zellen liegen epithelartig gebunden, einschichtig nebeneinander und kleiden Hohlräume aus, welche von strukturarmen Massen angefüllt sind. Es entsteht dadurch ein adenomatöses Bild. Diese Räume werden gegen das Zentrum des Tumors zu grösser und lassen bei Bindegewebsfärbung etwa feine Fasern erkennen. Es handelt sich dabei um Blutungen, welche in Organisation begriffen sind, da bei stärkerer Vergrösserung Schatten von Erythrozyten zu erkennen sind. Zwischen den peripherischen und den zentralen Teilen des Tumors findet sich eine Zone mit dichtstehenden Spindelzellen, welche öfter etwas komprimiert erscheinen. Die Zystenwand ist von einer einzigen Schicht flacher Zellen mit dunklem Kern ausgekleidet. Die Blutgefässe sind stark mit Blut gefüllt. Bei Färbung nach Gömöri finden sich Reticulumfasern um die Gefässe herum, sowohl im Bindegewebe wie auch im Bereich der in Organisation begriffenen Blutungen.

Die pathologisch-anatomische Diagnose lautete:

Spindelzelliges Thymom: walnussgrosser Tumor neben Zystenbildung im vorderen Mediastinum. Linksseitige hypertonische Herzhypertrophie. Dilatation des rechten Herzens. Arterio- und Arteriolsklerose der Nieren. Chronische Stauung von Milz und Leber. Schläffe konfluierende Herdpneumonien des linken

Unterlappens. Vereinzelte Herdpneumonien und umschriebene Atelektaseherde der rechten Lunge bei leicht hämorrhagischem Hydrothorax.

Beobachtung 4

S.-W., T., 69j. (1. Med. Universitätsklinik, Bürgerspital Basel; Direktor Prof. H. Staub).

Die 69jährige Frau arbeitete in Gaststätten und trank regelmässig 0,8 bis 1 Liter Wein pro Tag und 3 bis 5 Flaschen Bier pro Woche. Seit 10 Jahren war die Frau subikterisch. Seit 7 Wochen fühlte sie eine starke Abneigung gegen Alkohol. Seit 3 Wochen war sie obstipiert. Vor 8 Tagen wurde sie vom Hausarzt unter der Diagnose Hepatitis und cardiale Beschwerden auf die 1. Med. Klinik eingewiesen.

Bei der Aufnahme fanden sich neben dem Subikterus psychische Alterationen. Die Frau wies einen deutlichen Fingertremor auf. Das Epigastrium war aufgetrieben. Die Leber war nicht zu palpieren.

Auf Grund der Laborbefunde ergab sich die Differentialdiagnose: Lebercirrhose oder Fettleber.

Wegen starker Anämie und Ausschwemmung unreifer Elemente ins Blut wurde eine tumorbedingte Anämie angenommen. In der Folge stellten sich Hautblutungen ein. Nach einer Woche traten plötzlich Blutstühle auf, und die Patientin kam ad exitum.

Die klinische Diagnose lautete: Lebercirrhose? Fettleber. Schwere hypochrome Blutungsanämie. Tonsillentumor? Hämoblastose?

Sektion (S. N. 1301/57) (Protokoll auszugsweise)

Nach Eröffnung des Thorax fallen beide Lungen zurück. Im vorderen Mediastinum, im Bereiche der Pericardumschlagsstelle mehr rechts gelegen, findet sich im Fettgewebe ein walnussgrosser, sehr derber, ins umgebende Fettgewebe sich strahlig verlierender Knoten. Er ist nirgends fest fixiert. Auf Schnitt findet sich ein derbes weisses faseriges Gewebe, in welchem sich hie und da grauweissliche, etwas weichere, körnige Partien nachweisen lassen. Dieser Tumor misst in allen Durchmesser ca. 3 cm. Im Pankreaskopf findet sich ein nussgrosser Knoten von weisslicher Farbe. Dieser Knoten ist gegen das erhaltene Pankreasgewebe unscharf begrenzt und setzt sich ins peripankreatische Fettgewebe strahlig fort. Im schwierig verdickten Fettgewebe der radix mesostenii sind grauweisse, haselnussgrosse Knoten eingelagert. Entlang der Aorta abdominalis finden sich nussgrosse, markige, graurötliche Knoten.

Über der Convexität der linken Grosshirnhemisphäre, an der Grenze zwischen Parietal- und Occipitalhirn, erkennt man eine nussgrosse Eindellung der Grosshirnrinde. Dieser Hohlraum wird durch einen weichen, etwas gelappten Knoten der Dura mater ausgefüllt.

Bei der histologischen Untersuchung findet sich im mediastinalen Fettgewebe ein Tumor, welcher durch breite bindegewebige Septen in Nester aufgeteilt wird. Dieses septale Bindegewebe ist kernarm und erscheint oft gequollen. Eine ungleich dicke und oft unvollständige Kapsel aus ebenfalls kernarmem Bindegewebe grenzt den Tumor teilweise gegen das Fettgewebe ab. An einer Stelle infiltriert der Tumor diffus das umgebende Fettgewebe. Die Kapsel ist an dieser Stelle nicht vorhanden.

Der Tumor selbst setzt sich aus zwei gut voneinander unterscheidbaren Zellformen zusammen. Es finden sich grosse polyedrisch begrenzte, oft sternförmig sich verzweigende Zellen mit bläschenförmigem Kern. Dieser weist zarte Chromatinstruktur und einen deutlichen Nucleolus auf. Das reichliche Protoplasma ist leicht eosinophil. Diese Zellen formen teils ein reticuläres Netz, teils liegen sie in soliden Zellhaufen. In grösseren Partien des Tumors sind sie jedoch in Rosetten angeordnet. Die Zellen sind hier meist länglich und radiär gestellt. Sie umschliessen dabei kleine Hohlräume, welche ein feines Netz von Bindegewebsfasern in ihrem Lumen aufweisen. Der epitheliale Charakter dieser Zellen ist besonders bei dieser rosettenartigen Anordnung deutlich. Hin und wieder finden sich Kernpyknosen, jedoch keine Mitosen.

Die zweite Zellart besteht aus runden viel kleineren Zellen mit rundem, dunkel gefärbtem Kern. Sie zeigen einen sehr schmalen Cytoplasmasaum und gleichen Lymphozyten. Diese Zellen sind oft in die Maschen der reticulären grosszelligen Partien eingestreut. Sie finden sich auch zwischen den Rosetten. Grössere Haufen solcher Lymphozyten finden sich überall perivascular in Umgebung der Septen. An den Stellen infiltrierenden Wachstums in das umliegende Fettgewebe finden sie sich mit den epithelialen Zellen zu ungefähr gleichen Teilen.

An einer Stelle stösst man am Tumorrand auf spärliches Thymusgewebe. Hier ist noch weitgehend die normale histologische Struktur der Drüse erhalten. Das epitheliale Reticulum enthält reichlich Lymphozyten und gut ausgebildete grosse Hassalsche Körperchen. Der Tumor enthält besonders im Bereiche der Septen reichliche Blutgefässe.

Die abschliessende pathologisch-anatomische Diagnose lautete:

Walnussgrosses lymphoepitheliales Thymom. Pankreaskopfcarcinom mit Infiltration des peripankreatischen Fettgewebes. Metastasen in mesostenialen und lumbalen Lymphknoten. Nussgrosses weiches Meningeom über dem Occipitalhirn.

Beobachtung 5

D.-W., E., 43j. (1. Chirurgische Universitätsklinik, Bürgerspital Basel; Direktor Prof. R. Nissen).

Im Februar 1956 bemerkte die 43jährige Frau, dass ihre Sprache näselnd und etwas belegt wurde. Besonders abends verschlechterte sich die Sprache merklich. Nach ca. 6 Wochen traten erstmals Schluckbeschwerden hinzu. Nach weiteren 3 Monaten stellte sich starker Husten mit Auswurf ein. Auch bemerkte die Patientin eine rechtsseitige Ptose des Oberlides. Die Patientin wurde in die Erste Chirurgische Klinik eingewiesen. Bei der Aufnahme war eine deutliche rechtsseitige Ptose, eine Schwäche der Zungenmuskulatur mit Abweichen nach links sowie eine starke Herabsetzung der rohen Kraft der Extremitäten vorhanden. Die Diagnose lautete: Myasthenia gravis. Mit Prostigmin und Mestinon liessen sich die Symptome jeweils vorübergehend beheben. Eine Röntgenkontrolle des Thorax zeigte einen Tumor im rechten oberen vorderen Mediastinum und einen kleinen Rundherd im rechten Mittellappen. 6 Monate nach Beginn der ersten Symptome wurde die Patientin operiert. Bei der Thoracotomie fand sich im vorderen Mediastinum mehr nach rechts zu gelegen ein birnenförmiger, höckriger Tumor. Ausserdem fand man mehrere kleine Metastasen in der rechten Lunge. Die patho-histologische Untersuchung einer solchen Lungenmetastase ergab ein

hyperplastisches lymphatisches Gewebe. Die Excision des Tumors gelang leicht. Die Patientin wurde nachbestrahlt, doch musste die Bestrahlung eines schizophrenen Schubes wegen unterbrochen werden. In der Folge war die Patientin mit Mestinon gut eingestellt, die Myasthenie wurde jedoch nicht gebessert.

Der aus dem vorderen Mediastinum excidierte Tumor (E. N. 10579 56) mass $4,5 \times 7 \times 2,5$ cm und bestand aus einem derben Knoten. Die Oberfläche erschien gegen das anhaftende Binde- und Fettgewebe scharf begrenzt und zeigte grössere und kleinere Höcker. Auf Schnitt waren mehrere, von weisslich markigem Gewebe angefüllte Hohlräume zu erkennen, die von gelblichem Gewebe umgeben waren. Von der Oberfläche zogen derbe Faserzüge in den Tumor.

Mikroskopische Untersuchung des Operationspräparates (E. N. 10579 56)

Der Tumor ist von einer dicken Kapsel von collagenem, strukturarmem Bindegewebe umgeben, von welcher Septen in die Tiefe strahlen und den Tumor in einzelne Felder unterteilen. In der Geschwulst selbst sind zwei verschiedene Zellformen zu unterscheiden. Es finden sich grosse Elemente, mit grossem, ovulärem, bläschenförmigem Kern mit zarter Chromatinstruktur und deutlich sichtbarem Nukleolus. Das Cytoplasma ist reichlich entwickelt und erweist sich im Hämalun-Eosin-Präparat als leicht acidophil. Die Zellgrenzen sind meist unscharf, doch lassen sich feine zytoplasmatische Fortsätze erkennen, durch welche diese Zellen miteinander in Verbindung treten. Dadurch entsteht das Bild eines schwammartigen zellularen Gerüsts, in dessen Maschen kleine, dunkelkernige Rundzellen mit schmalen Cytoplasmasaum liegen. Die Dichte dieser Lymphozyten ist von Stelle zu Stelle wechselnd. An Stellen mit spärlichen Rundzellen treten die grossen Zellen deutlicher hervor. Sie liegen teils in einem lockeren Zusammenhang, teils in Nestern mit epithelialer Zellordnung. An anderen Tumorstellen überwiegt der kleine Zelltypus. Entlang den bindegewebigen Septen findet man eine Schicht von flachen Zellen mit reichlichem Protoplasma, welche eine epitheliale Anordnung aufweisen. An verschiedenen Stellen im Tumor stösst man auf Gebilde, die als Lymphfollikel zu bezeichnen sind. Um ein kugeliges, aus Reticulumzellen bestehendes Zentrum findet sich ein dichter Wall von Lymphozyten. In Umgebung dieser Follikel erscheint der angrenzende Tumor etwas komprimiert. Die Zellen liegen näher beieinander. Bei Färbung nach Gömöri sind Gitterfasern nur im Bereich des septalen Bindegewebes und perivascular anzu treffen.

Die histo-pathologische Diagnose lautete:

Lymphoepitheliales Thymom mit Ausbildung von lymphatischen Follikeln.

Diskussion

Die fünf beschriebenen Fälle sind histologisch derartig verschieden gebaut, dass es schwierig scheint, sie alle vom gleichen Organ abzuleiten. Bei genauem Studium sind jedoch Bildungen vorhanden, welche vergleichbar scheinen und sich mehrfach vorfinden.

Um einen Tumor als vom Thymus ausgehend zu bezeichnen, müssen vor allem andere Tumoren des Mediastinums, primäre oder Metastasen, ausgeschlossen werden (*Kaufmann, Castleman*). *Castleman* erwähnt in diesem Zusammenhang besonders mediastinale Teratome, maligne lymphatische Geschwülste und das Hodgkinsche Lymphogranulom. Vor allem ist auch an Metastasen eines Bronchialcarcinoms zu denken. Bei den Fällen 1, 2, 3 und 5 konnte kein anderer Primärtumor gefunden werden. In der Beobachtung 4 fand sich ein metastasierendes Pankreaskopfcarcinom. Der Tumor des Thymus war jedoch durch seinen völlig verschiedenen histologischen Aufbau sehr leicht davon abzugrenzen. Die Art der Ausbreitung und Metastasierung liess zudem eine Systemerkrankung des lymphatischen Gewebes ausschliessen.

Ein weiteres Kriterium für die thymogene Natur eines Tumors ist — abgesehen von ektopisch verlagertem Gewebe — seine Lage (*Largiadèr*). Alle fünf Tumoren waren im vorderen Mediastinum über dem Pericard, vor den grossen Gefässen gelegen.

Nach *Castleman* soll das typische Thymom eine deutliche, meist ziemlich dicke, fibröse Kapsel aufweisen, von welcher Septen in die Tiefe des Tumors ziehn und ihm eine lobuläre Struktur verleihen. Bei den Fällen 1, 3 und 5 ist diese Forderung erfüllt. Die Fälle 2 und 4 weisen ebenfalls sehr breite bindegewebige Partien auf, sind jedoch nicht mehr von einer eigentlichen Kapsel umgeben. Der Tumor von Fall 2 ist zudem durch die Röntgenbestrahlung stark verändert.

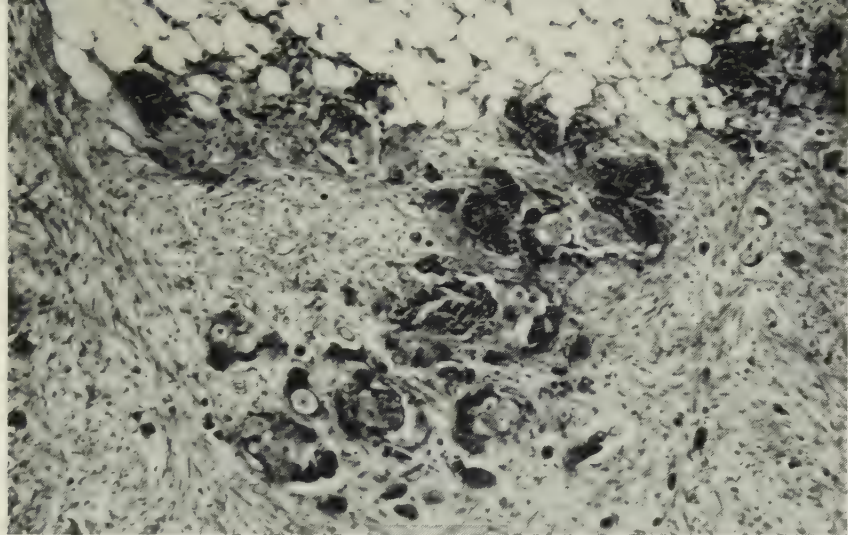
Die klinischen Erscheinungen der hier besprochenen Fälle entsprechen weitgehend den Angaben in der Literatur. Fall 2 zeigte eindeutige Kompressionssymptome mit Schluckbeschwerden, Dyspnoe und Reizhusten. Mehr von klinischem Interesse ist die Angabe des Patienten über eine asymmetrische Kontraktion des Herzens bei dem autoptischen Befund des Einwachsens des Tumors in das Myocard. Bei Fall 1 lenkte der tumorbedingte Pericarderguss die Aufmerksamkeit auf eine Geschwulst. Der

Tumor Fall 3 verlief völlig symptomlos. Auch bei der Beobachtung 4 machte das Thymom klinisch keine Erscheinungen. Der 5. Fall ist insofern grundsätzlich von den anderen zu trennen, als es sich dabei um eine Myasthenia gravis handelt.

Bei der *histologischen Betrachtung* wird man stets versuchen, die histogenetische Entwicklung des Thymus zu berücksichtigen, wie sie zu Beginn dieser Arbeit beschrieben wurde. Das vollentwickelte Organ ist durch drei Elemente charakterisiert, welche bei der Entwicklung eines Tumors beteiligt sein können: Das — im *normalen Thymus* — *reticulierte Epithel*, sein Differenzierungsprodukt: die *Hassalschen Körperchen* und die *Lymphozyten*. Das typischste Organmerkmal ist dabei zweifellos das Hassalsche Körperchen. So ist es nicht verwunderlich, dass *Largiadèr* als wichtigstes Kriterium für die thymogene Natur eines Tumors das Vorkommen von unverändertem Thymusgewebe mit Hassalschen Körperchen betrachtete. Bei vielen Fällen — nach *Castleman* bei 25 % aller Thymome — ist jedoch das ganze Organ vom Tumor eingenommen. Die Unterteilung in Rinde und Mark ist dabei völlig aufgehoben. Ganz allgemein ist zudem ein Tumor immer primitiver, weniger differenziert als das Gewebe, von dem er abstammt. Die Hassalschen Körperchen stellen — wie aus den Versuchen von *Schopper* hervorgeht — Differenzierungsprodukte des epithelialen Reticulums dar. Er konnte die Entwicklung von Hassalschen Körperchen aus den Epithelzellen im Randschleier einer Thymusgewebekultur beobachten.

Ein Thymom wird also nur bei ausgeprägter Reife solche Formationen hervorbringen. Finden sich auch in der Literatur häufig Angaben über Zellanordnungen, welche den Hassalschen Körperchen sehr ähnlich scheinen, so sind sich doch die meisten Autoren darüber einig, dass dieses Element für die Diagnose eines Thymoms nicht notwendig vorhanden zu sein braucht. Das Vorkommen dieser Gebilde ist aber nach *Simmonds* für den Ursprung einer Geschwulst aus dem Thymus beweisend. Wie *Kuchinka* hervorhebt, bestehen die Hassalschen Körperchen aus untergehenden Zellen, was durch die starken regressiven Veränderungen wie Verquellung, Verhornung, Hyalinisierung und gelegentliche Verkalkung zum Ausdruck kommen soll. Es ist daher auch unwahrscheinlich, dass Tumoren direkt aus Hassalschen Körperchen entstehen sollen, da diesen Zellen sicher nurmehr eine geringe Fähigkeit zur Proliferation zukommt.

Ursprünglich sind die epithelialen Elemente durch die Lymphozyten-einlagerungen auseinandergedrückt, so dass das Bild eines epithelialen Reticulums entsteht. Auch der nicht tumorös veränderte Thymus weist

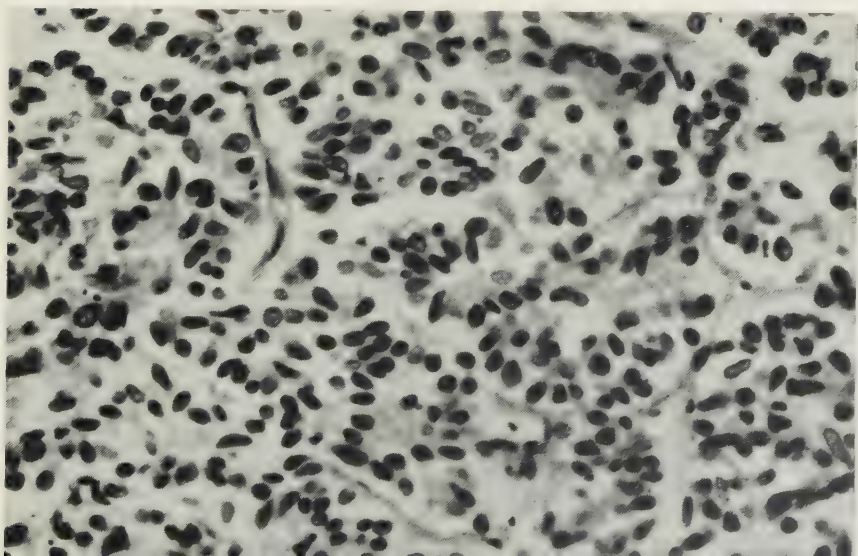


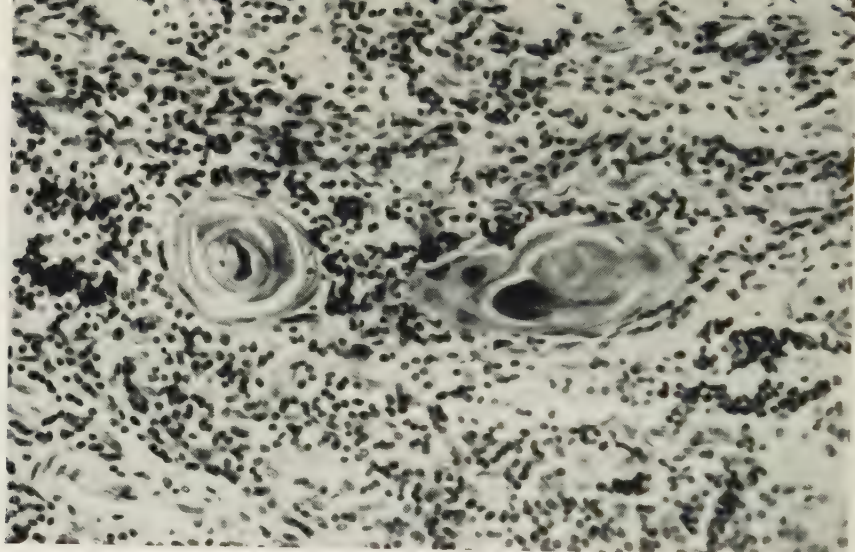
Beobachtung 1

Epitheliale Zellverbände. Infiltration des Fettgewebes
durch kleine epitheliale Zellen. Vergr. 80mal

Beobachtung 3

Rhythmische Anordnungen der epithelialen Zellen. Vergr. 500mal



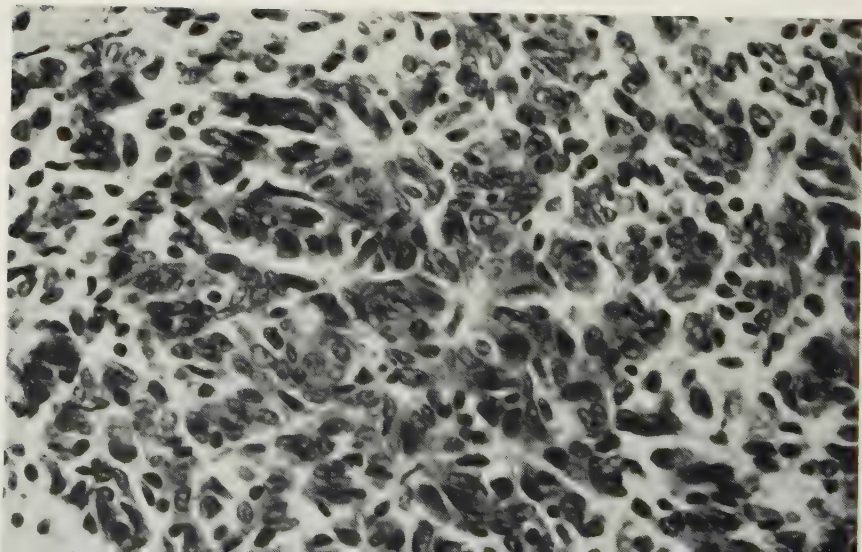


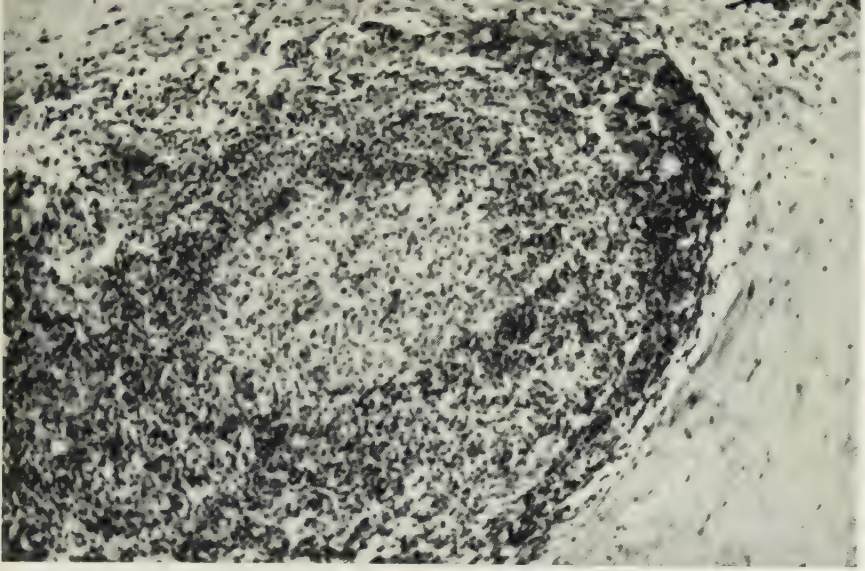
Beobachtung 4

Gut erhaltene Hassalsche Körperchen. Vergr. 300mal

Beobachtung 4

Rosettenbildung. Vergr. 450mal



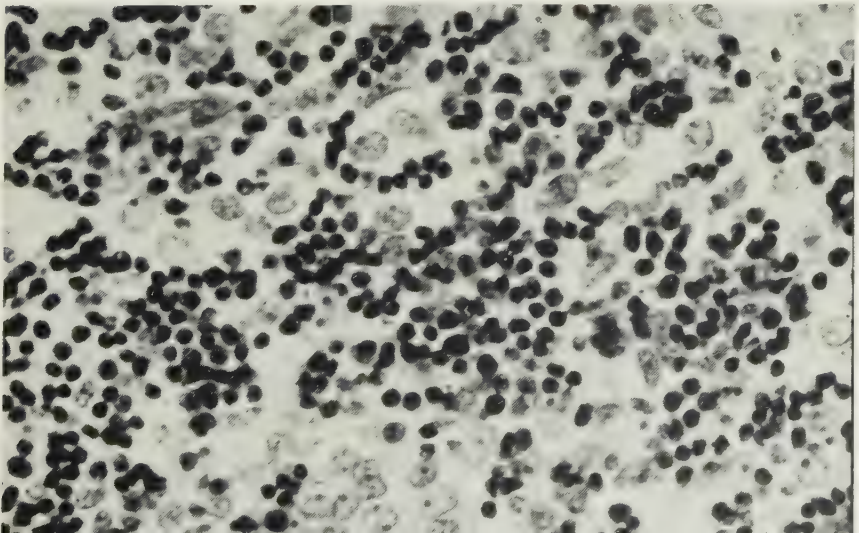


Beobachtung 5

Lymphatischer Follikel mit Reaktionszentrum. Vergr. 140mal

Beobachtung 5

Lympho-epithelialer Aufbau. Vergr. 500mal



jedoch bei bestimmten Zuständen des Organismus einen stark wechselnden Gehalt an Lymphozyten auf. Bei der physiologischen Involution kommt es schon normaliter durch Abwandern der Lymphozyten zu einem Zusammenrücken der Epithelzellen, der sogenannten *epitheloiden Reversion* (*Dustin*). Dadurch entsteht wiederum eine epitheliale Gebundenheit, die etwas an die ursprüngliche, rein epitheliale Anlage erinnert. Man sieht dabei einzelne epitheliale Verbände auftreten. Es ist von *Parabutschew* in diesem Zusammenhang schon der Verdacht ausgesprochen worden, die epithelialen Zellen hätten durch das Abwandern der Lymphozyten das physiologische Gleichgewicht verloren. Er erklärt sich damit die Tendenz zur Wucherung. Es geht daraus hervor, dass aus dem Epithel sehr verschieden differenzierte Tumoren entstehen können.

Was die *Lymphozyten* anbelangt, so sind sie schon im gesunden Organ in sehr stark wechselnder Zahl vorhanden. Ihre Hauptlokalisation ist die Rinde, doch kann bei einer sogenannten accidentellen Involution durch massives Abwandern von Lymphozyten aus der Rinde ins Mark das umgekehrte Bild der „*glande invertée*“ entstehen (*Hammar*). Gerade das Studium der accidentellen Involution hat gezeigt, dass der Lymphozytengehalt des Thymus sehr starken Änderungen unterworfen ist. Bei Inanition, Gravidität und bei Röntgenbestrahlung, wie übrigens auch bei der physiologischen Pubertätsinvolution vermindert sich vor allem die Thymusrinde. Die Reduktion geht dabei auf Kosten der Lymphozyten vor sich. Auch die Involution bei Winterschläfern bestätigt dieses Verhalten. *Hoepke* konnte dies beim Igel zeigen. Er kommt zum Schluss, den Thymus als Lymphozytenspeicher zu bezeichnen. In den Thymustumoren ist daher ebenfalls ein wechselnder Lymphozytengehalt zu erwarten.

Wenn eine Geschwulst des Thymus sehr viele, dicht gelagerte Lymphozyten aufweist, so entsteht ein der Thymusrinde ähnliches Bild. Die Reticuloepithelien werden dabei grösstenteils durch die lymphatischen Zellen verdeckt. Vielfach, besonders in der älteren Literatur, wurden diese Tumoren als Lymphosarkome aufgefasst. Da jedoch auch bei diesen Fällen immer Epithelzellen vorhanden sind, wird man heute, da der lymphoepitheliale Charakter des Thymus wohl zu Recht besteht, nicht mehr von Lymphosarkom sprechen.

Grandhomme prägte für diese Tumoren, welche ihrem Aufbau nach der Thymusrinde entsprechen, den Ausdruck *Thymom*. *Willis* sieht das Epithel als Hauptelement dieser Tumoren an. Die Lymphozyten sind nach seiner Ansicht nicht genetisch mit demselben verwandt. Er fasst daher alle Thymustumoren als lymphoepitheliale Geschwülste auf.

Nach der vorherrschenden Zellform können nun die Thymustumoren nach *Schmincke* in

rein epitheliale Tumoren, also Carcinome,
und *Lymphoepitheliome* unterteilt werden.

Rubaschow gliederte die Carcinome in
die *carcinomatöse Form* (kleinzellig, sarkomähnlich)
und die *medulläre Form* (flach und grosszellig).

Den Auflockerungsgrad des Epithels berücksichtigend sprechen *Matras* und *Priesel* von

rein epithelialen Tumoren,
lymphoepithelialen Tumoren,
lymphoreticulären Tumoren.

Von *Albertini* hat die oben erwähnten Einteilungen zu einem einheitlichen Schema zusammengefasst, welches für die nähere Bezeichnung der Thymustumoren wertvoll ist:

1. *rein epitheliale Tumoren*
 - a) gutartig
 - b) bösartig (Carcinom)
 - grosszellig
 - kleinzellig
2. *lymphoepitheliale*
3. *lymphoreticuläre*.

Den Ausdruck *Thymom* setzt er als Oberbegriff aller epithelialen Thymustumoren ein. Er betont dabei, dass die genaue Unterteilung nach dem obenstehenden Schema keine Rolle spiele, da diese Unterschiede innerhalb der Grenzen der Variationsbreite dieser Tumoren liegen.

In neuerer Zeit versuchte *Lowenhaupt* die verschiedenen histologischen Bilder von den histogenetischen Stadien des normalen Organs abzuleiten. Man gelangt dadurch zu gewissen Untergruppen, welche zum Verständnis einzelner mikroskopischer Strukturen beitragen. Im folgenden wird dieser Gesichtspunkt bei der Beurteilung von Fall 2 wertvoll sein.

Es soll nun jeder einzelne Fall getrennt auf seinen histologischen Bau hin untersucht werden. Wir werden später um so leichter auf die gemeinsamen Merkmale hinweisen können.

Beim ersten der hier beschriebenen Fälle handelt es sich um einen sehr bösartigen Tumor mit Gefässeinbrüchen und ausgedehnter Metastasierung. Die histologische Untersuchung des Primärtumors und der Metastasen zeigt einen rein epithelialen Tumor. Man hat den Eindruck, dass diese Geschwulst zwei verschiedene Zellelemente zur Entwicklung bringe. Beide Zelltypen erinnern in ihrer Anordnung an ein Plattenepithelcarcinom: Die kleinen, teils deutlich epithelial gefügten, oft sarkomartig aufgelockerten Zellen erinnern an den Typus der Basalzellen. Die grossen Elemente mehr an ein Cancroid. Es fehlt jedoch der typische Bau des Plattenepithels. Die parakeratotischen grosszelligen Komplexe fügen sich unmittelbar an die kleinzelligen Gruppen an. Es kommen auch rein klein- oder grosszellige Nester vor. Der grosszellige Typus erscheint zudem viel stromareicher. Die grossen Zellen liegen zum Teil einzeln, dann wiederum in Anordnungen, welche eine starke Ähnlichkeit mit Hassalschen Körperchen besitzen. Auffallend ist, wie vor allem die kleinen Elemente eine Infiltration zeigen. Auch in den Metastasen übertreffen sie die grösseren Zellen an Zahl. Man hat so den Eindruck, dass hauptsächlich diesen kleinzelligen Komplexen ein aggressives Wachstum zukommt. In sämtlichen Metastasen sind jedoch beide Zelltypen zu finden. Der intra vitam excidierte Lymphknoten bestand vorwiegend aus dem kleinen Zelltypus. Nur an einer Stelle war jedoch auch hier eine Gruppe von grossen Zellen zu erkennen.

Dieser Aufbau aus zwei epithelialen Zellarten lässt sich vergleichen mit dem Fall 9 von *Obiditsch*. Auch die rein epithelialen Partien des Tumors von *Kneringer* und *Priesel* zeigen Ähnlichkeiten mit diesem Fall.

Hie und da weisen die epithelialen grossen Zellen auch andeutungsweise cytoplasmatische Fortsätze auf, welche die Annahme unterstützen, dass diese Elemente aus dem ursprünglich reticulierten Epithel des Thymus hervorgehen.

Da sich die Lymphozytenbeimischung auf ein Minimum beschränkt, die Tumorzellen aber deutlich epithelialer Natur sind, handelt es sich bei diesem Tumor um eine rein epitheliale Geschwulst mit der Besonderheit, dass zwei verschiedene Zelltypen an ihrem Aufbau beteiligt sind.

Fall 2 zeigt einen Tumor, dessen histologische Struktur durch die Röntgenbestrahlung stark verändert wurde. Bei der Bestrahlung gehen vor allem die lymphoiden Elemente zugrunde, während die epithelialen Zellen relativ strahlenresistent sind (*Hammar*). Der ausserhalb des Bestrahlungsfeldes liegende, intra vitam excidierte Lymphknoten lässt sich besser beurteilen.

Vielfach sind hier rein epitheliale Zellkomplexe festzustellen. Die Zellen grenzen unmittelbar aneinander an und zeigen wenig Stroma. Die peripherischen Partien sind jedoch durch Lymphozyten aufgelockert, so dass eine reticuläre Struktur entsteht. Der Tumor ist in diesen Gebieten als lymphoepithelial zu bezeichnen.

Die nach einem Monat nach einer Gesamtoberflächendosis von 6500 r frisch gebildete Lymphknotenmetastase enthält, bei sonst gleichem Bau, zudem Riesenzellen, welche theils einen, theils zwei und mehr grosse, plumpe Kerne zeigen und zum Theil etwas an Sternbergsche Riesenzellen erinnern. Bei Färbung nach Gömöri ist ein ziemlich dichtes Reticulumfasernetz vorhanden. Dieser Tumor ist ebenfalls als lymphoepithelial zu bezeichnen, doch enthält er als besonderes Charakteristikum grosse Riesenzellen. *Eisenberg* und *Sahyoun* haben solche Tumoren beschrieben und bezeichnen sie als „mixed tumors of the thymus“. Sie weisen darauf hin, dass bei diesen Geschwülsten eine sehr starke Ähnlichkeit mit dem Bild des Lymphogranulomes bestehe. Selbst die klinischen Symptome sollen manchmal übereinstimmen. Bei unserem Fall liesse sich der Pruritus, welcher auch von den oben genannten Autoren bei einem ihrer Fälle gefunden wurde, in diesem Sinne werten.

Als differentialdiagnostische Kriterien führen die Autoren unter anderem folgendes an:

1. Die thymogenen Epithelzellen haben deutlichere Zellgrenzen im Gegensatz zum reticulären Syncytium des Hodgkin. Die Tumoriesenzellen sind im allgemeinen zwei- bis viermal grösser als die Sternbergschen Zellen. Ihre Kerne entsprechen denjenigen der Thymusepithelien.
2. Im allgemeinen soll der Verlauf etwas protrahierter sein als beim Hodgkin.
3. Die Thymustumoren sprechen auf die Röntgentherapie schlecht an.
4. Während die Ausbreitung des Lymphogranulomes in vorbestehendem lymphatischem Gewebe erfolgt, infiltrieren die Thymustumoren das umgebende Gewebe nach Art eines Carcinomes.

Der hier untersuchte Tumor entspricht histologisch den unter 1. genannten Bedingungen. Wenn man den autopsischen Befund eines das Pericard und Myocard infiltrierenden Carcinomes berücksichtigt, so genügt der Tumor auch der 4. Forderung. Zudem sieht man bei der mikroskopischen Untersuchung des Sektionsmaterials den Effekt der Röntgenbestrahlung, die

ausgesprochene Fibrose und den Untergang der lymphatischen Zellen, welche nurmehr als Zelltrümmer sichtbar sind. Die epithelialen Elemente haben jedoch der Bestrahlung standgehalten, wodurch auch die 3. Forderung erfüllt ist. Riesenzellen wurden auch von *Largiadèr* in seinem Tumor gefunden. Er sieht in der Polymorphie der Zellen, zu welcher er auch die Riesenzellen rechnet, den Ausdruck einer starken Anaplasie der Geschwulst.

Lowenhaupt hat die epithelialen Thymustumoren nach histogenetischen Gesichtspunkten eingeteilt. Der hier mitgeteilte Fall hat mit ihrem „*carcinoma of granulomatous pattern*“ eine gewisse Ähnlichkeit. Auch sie betont dabei die Ähnlichkeit der Riesenzellen mit denjenigen des Lymphogranulomes. Sie deutet diese Riesenzellen als Frühstadien von Hassalschen Körperchen. Der oberflächlichen Ähnlichkeit mit dem Morbus Hodgkin wegen bezeichnet sie diese Geschwulst auch mit dem Namen „*thymic Hodgkins disease*“. Bei der Sektion musste man den Tumor makroskopisch wegen der ausgedehnten Metastasierung, mikroskopisch der Zellpolymorphie, des infiltrierenden, oft sarkomähnlichen Wachstums wegen, als sehr maligne bezeichnen. Das steht in Widerspruch mit der Angabe von *Lowenhaupt*, entspricht jedoch den Beobachtungen von *Eisenberg* und *Sahyoun*.

Die histologische Struktur des excidierten Lymphknotens und diejenige des autopsisch gefundenen mediastinalen Tumors stellen zwei Bilder dar, die sich, ohne die spekulative Vermutung der strahlenbedingten Veränderung, nicht ohne weiteres ineinander überführen lassen. *Fischer* schlägt im Zusammenhang mit der histogenetischen Geschwulstnomenklatur vor, selbst bei zwingenden Gründen für das Hervorgehen einer Zellart aus einer andern, selbst bei experimentellem Nachweis, den histologischen Bau getrennt zu benennen und die Ableitung nur vermutungsweise anzugeben.

In diesem Sinne ist der Tumor, wie er sich in der Probeexcision zeigt, als lymphoepitheliale Geschwulst mit Überwiegen der epithelialen Zellen und dem besonderen Charakteristikum der Riesenzellenbildung aufzufassen. Der histologische Bau des Primärtumors jedoch muss als stark verwildertes Carcinom bezeichnet werden. Bei einem Versuch, den Bau des excidierten Lymphknotens in die Einteilung von *Albertinis* einzugliedern, entspricht wohl der Ausdruck „granulomartig“ der histologischen Struktur am besten.

Der 3. Tumor fand sich bei einem 93jährigen, sehr alten Manne. Er ist hauptsächlich aus spindelligen Zellen aufgebaut. Diese zeigen zum Teil, besonders in den mehr locker gebauten Partien, cytoplasmatische Fortsätze. In den dichteren Bezirken liegen die Zellen jedoch oft reihenförmig

nebeneinander, worin eine gewisse epithelähnliche Anordnung zum Ausdruck kommt. Daneben finden sich, den Epithelzellen locker beigemischt, Lymphozyten, welche nur perivascular dichter liegen.

Schon beim nicht krankhaft veränderten Thymus des Kindes sieht man hie und da spindelige Elemente. *Castleman* untersuchte 60 Thymomfälle der Mayo-Clinic und stellte bei den spindelzelligen Geschwülsten häufig wirbelartige Strukturen fest. Auch *Matras* und *Priesel* fanden bei ihrem Fall 5 Spindelzellen, welche sich bei starkem Gefässreichtum oft perivascular anordneten, ein Verhalten, welches *Pope* und *Osgood* zur Bezeichnung „*reticular perithelioma*“ veranlasst. Diese Autoren sahen bei ihren Tumorfällen keine Kriterien für eine epitheliale Struktur und fassen sie daher als mesenchymal auf. Stellenweise sieht man auch bei dem hier mitgetheilten Tumor diese perivasculäre Anordnung, da sich ebenfalls reichlich Gefässe vorfinden. *Matras* und *Priesel* fassen diese Spindelzellen jedoch als epitheliale Elemente auf und leiten sie vom Thymusepithel ab. *Castleman* teilt mit, dass bei den von ihm untersuchten Fällen keiner der spindelzelligen Tumoren mit Myasthenia gravis kombiniert war. Er leitet die spindeligen Zellen ebenfalls vom Epithel ab, weil Übergänge von reticulierten Epithelzellen in Spindelzellen vorkommen sollen und daneben die lymphatische Komponente noch erkennbar ist. *Iverson* glaubt, dass die Lymphozyten bei der Involution des Thymus manchmal durch spindelige Zellen ersetzt würden. Auffallend ist in diesem Tumor sicher die Anordnung zu rhythmischen, fischzug- und wirbelartigen Strukturen. Diese Eigentümlichkeit wird von mehreren Autoren wie von *von Albertini*, *Matras* und *Priesel* erwähnt.

Diesen Tumor kann man ebenfalls als lymphoepithelial bezeichnen. Solche Geschwülste können einem Spindelzellsarkom sehr ähnlich sehen (*Matras* und *Priesel*). Die reihenförmigen und manchmal adenomatösen Zellanordnungen sprechen für die Annahme einer epithelialen Bildung.

Dem Reichtum an kleinen Gefässen gemäss konnte es leicht zu Blutungen in den nekrotischen zentralen Partien kommen.

Zysten, wie sie bei diesem Tumor vorhanden sind, werden in der Literatur häufig angegeben. Sie gehören zu den typischen Merkmalen eines Thymustumors und werden auch im normalen Organ beim Menschen und sämtlichen Wirbeltieren angetroffen (*Bargmann*). Es kann sich dabei um autochthon entstandene oder branchiogene Zysten handeln, wobei es allerdings oft schwer zu entscheiden ist, ob solche Zysten nicht sekundär in den Thymus miteinbezogen wurden (*Bargmann*).

Die verschiedenen Zysten können nach *Kaufmann* verschieden erklärt werden:

Es handelt sich um Überbleibsel des ductus thymopharyngicus.

Es sind sogenannte Duboissche Abszesse.

Die Zysten sind aus Hassalschen Körperchen entstanden.

Es handelt sich um sogenannte Bednarsche Zysten, welche nach Hammar als Folge von Duboisschen Abszessen aufzufassen sind.

Die Zysten sind durch eine Lymphretention entstanden.

Wie bei den meisten Fällen in der Literatur, so bei *Norris* und *von Albertini*, wird auch hier die Zyste von einer einzigen Schicht von abgeflachten Zellen ausgekleidet. Die gemeinsame Kapsel, die Häufigkeit, mit der solche Bildungen im Thymus anzutreffen sind, sowie die typische Epithelauskleidung spricht wohl für die thymogene Natur der hier gefundenen Zyste.

Die besprochene Geschwulst erscheint makro- und mikroskopisch benigne zu sein. Sie ist völlig scharf begrenzt und hat keine Metastasen bedingt. Das Zellbild ist ruhig, eine Infiltration ist nicht zu erkennen. *Castleman* fand schon bei der physiologischen Involution neben der Abnahme der Lymphozyten und dem Parenchytersatz durch Fettgewebe eine teilweise Atrophie der Epithelzellen, welche eine spindelige Gestalt annehmen können. Spindelzellen finden sich nach *Iverson* besonders bei alten Leuten.

Der Tumor von Fall 4 weist zwei Besonderheiten auf, welche ihn von den übrigen besprochenen Beobachtungen unterscheiden.

Einmal handelt es sich hier um ein gleichzeitiges Vorkommen von drei Tumoren: einem Pankreascarcinom, einem Thymom und einem Meningeom. Der Pankreastumor hat zu Metastasen in den Lymphknoten geführt.

Kaufmann sowie auch *Castleman* betonen, dass eines der wichtigsten Kriterien für die Diagnose eines Thymustumors das Fehlen anderer Primärtumoren sei. Durch das gleichzeitige Bestehen von drei Tumoren ist diese Forderung nicht erfüllt. In der vorliegenden Beobachtung sind die drei Tumoren jedoch ganz verschieden gebaut und lassen sich histopathologisch sehr leicht trennen. *Kuchinka* und *Rubaschow* sehen im innigen Zusammenhang von Tumor und Thymusgewebe den besten Beweis für die thymogene Natur einer Geschwulst. *Largiadèr* fordert für die sichere Diagnose sogar Hassalsche Körperchen. Auch der vorliegende Tumor weist im erhaltenen Thymusgewebe Hassalsche Körperchen auf.

Der Pankreastumor zeigte den Bau eines faserreichen, meist aufgelösten Carcinomes mit nur vereinzelten Drüsenbildungen. Vielfach war er sarkomartig verwildert. Im Thoraxraum fanden sich keine weiteren Metastasen. Durch die mikroskopische Verschiedenheit lassen sich diese Tumoren leicht voneinander trennen. Zusammenfassend sprechen die typische Lage, der von den anderen Primärtumoren abweichende histologische Bau und vor allem das Vorkommen von Thymusgewebe und Hassalschen Körperchen für die Diagnose eines Thymoms.

Bei der mikroskopischen Betrachtung fällt das innerhalb des Tumors stark wechselnde Bild auf. Bald ist die Geschwulst lymphoreticulär gebaut, bald finden sich rein epitheliale Zellnester. Dann wieder kommen die beschriebenen perivascularären Lymphozytenhaufen vor, wie sie auch von *Matras* und *Priesel* in ihrem Fall 1 beschrieben wurden. Interessant ist bei diesem Tumor die Rosettenbildung. Wie im Tumor des 3. Falles findet man in den durch die Epithelzellen geformten Hohlräumen feinste Bindegewebsfasern. Die Anordnung in Rosetten und Zellnester spricht zweifellos für den epithelialen Charakter dieser Zellen. Wenn man nun die beiden Zelltypen des Tumors mit denjenigen des Thymusgewebes, welches die Hassalschen Körperchen enthält, vergleicht, so sind zumindest grosse Ähnlichkeiten festzustellen. Die Lymphozyten des einen wie des anderen Gewebes sind nicht voneinander zu unterscheiden. Die Epithelzellen zeigen im Tumor zum Teil Kernpyknosen. Sie sind jedoch meist in ihrem Aussehen den Reticuloepithelien des Thymusgewebes völlig vergleichbar. Einzig die Rosetten werden durch etwas längliche Zellen gebildet. Doch ist auch hier der Kern bläschenförmig und zeigt das gleiche zarte Chromatingerüst. Das Bindegewebe ist — wie es für die Thymome charakteristisch ist — in breiten Septen angeordnet.

Die Infiltration des Fettgewebes spricht für eine maligne Entartung. Fernmetastasen dieses Tumors fanden sich jedoch nicht.

Histo-pathologisch muss man diesen Tumor als lymphoepithelial bezeichnen. Er zeigt die Besonderheit der Rosettenbildung.

Bei Fall 5 handelt es sich insofern um etwas Besonderes, als diese Geschwulst mit einer Myasthenia gravis verbunden war. Wenn man diesen Tumor histologisch betrachtet, so sind die Zellen, welche ihn aufbauen, denjenigen des normalen Thymus sehr ähnlich. Auch der für den normalen Thymus charakteristische lymphoepitheliale Bau kommt hier deutlich zum Ausdruck. Wie bei den ersten drei Tumoren ist das Epithel oft in Nestern angeordnet und zeigt dabei eine epitheliale Gebundenheit. Die Lympho-

zyten sind teils in Haufen, teils nur locker eingestreut vorhanden und wechseln in ihrer Menge von Gesichtsfeld zu Gesichtsfeld. Dies ist eine Eigenart der Thymome, welche immer wieder hervorgehoben wird. Das histologische Bild vermittelt den Eindruck eines benignen Geschehens. Es sind keine wesentlichen Zellatypien, keine Mitosen und vor allem keine Infiltration zu erkennen. Eine dicke Kapsel aus strukturarmem Bindegewebe umgibt zudem diesen Knoten.

Norris machte darauf aufmerksam, dass es schwierig sei, zwischen einem benignen Thymom und einem hyperplastischen Thymus zu unterscheiden, und glaubt, dass es sich beim Thymom mit *Myasthenia gravis* am ehesten um ein Adenom handle. Die Tatsache, dass man bei *Myasthenia*-fällen oft nur hyperplastische oder gar dem Alter entsprechend involvierte Thymen findet, würde diese Annahme unterstützen. Doch ist bei allen Tumorfällen der Literatur, wie bei dem hier vorliegenden Fall, der regelmässige Bau des Organes aufgehoben. Bei der eigentlichen Hyperplasie ist der Unterschied zwischen Mark und Rinde noch erhalten.

Nach *Castleman* ist häufig nicht der ganze Thymus von Tumor durchsetzt, sondern es bleibt ein Saum von erhaltenem Thymusgewebe übrig. Manche Autoren wie *Obiditsch* und *Iverson* nehmen an, dass die Thymome bei der *Myasthenie* immer benigne seien. Doch wird von anderer Seite darauf hingewiesen, dass auch maligne Thymustumoren bei diesem Krankheitsbild vorkommen sollen. So fanden *Eaton* und *Clagett* bei 48 Thymomen mit *Myasthenie* in einem Drittel der Fälle eine Infiltration in die Umgebung.

Neben der lymphoepithelialen Struktur fallen beim vorliegenden Tumor vor allem die im Geschwulstgewebe liegenden Gebilde auf, welche als lymphatische Follikel mit Keimzentren zu bezeichnen sind. Diese sind — in einem unvergrösserten hyperplastischen oder tumorös veränderten Thymus gelegen — für *Myasthenie* charakteristisch, kommen jedoch auch bei anderen Krankheiten, besonders solchen endokriner Natur, wie Hyperthyreose, Akromegalie und Morbus Addison vor (*Castleman* und *Norris*, *Ringertz*, *Sloan*). *Wegelin* fand auch zweimal solche Lymphfollikel bei jüngeren weiblichen Individuen mit Status thymo-lymphaticus. Nach *Hammar* gehören Lymphfollikel nicht zum normalen Thymus, sind also als etwas Fremdes zu bewerten. Die Anzahl der Keimzentren hat nach *Castleman* mit der Schwere der myasthenischen Symptome nichts zu tun. Dieser Autor interpretiert diese Keimzentren bei seinen Fällen von Thymushyperplasie bei *Myasthenia gravis* als eine lymphoide Hyperplasie des Markes in Form von Keimzentren. Da sich solche Bildungen nicht

von denjenigen bei Hyperthyreose in der Schilddrüse und anderen Krankheiten unterscheiden, kommt *Castleman* zum Schluss, dass es sich dabei um eine unspezifische Reaktion handle. Beim vorliegenden Fall wurden mehrere kleine Metastasen in der rechten Lunge gefunden, wovon eine zur histologischen Untersuchung gelangte und ein hyperplastisches lymphatisches Gewebe ergab. Ob es sich dabei um einen ähnlichen Vorgang mit Bildung von lymphatischen Follikeln im Bereiche des in der Lunge normaliter vorhandenen lymphatischen Gewebes handelt, ist schwer zu entscheiden, da das zur Probeexcision entnommene Gewebsstück sehr spärlich war. Die Lokalisation dieser Bildung im Bereiche der Pleura ist jedoch für die Thymometastasierung recht charakteristisch. Am ehesten handelt es sich um Implantationsmetastasen. Die Behandlung mit Prostigmin soll nach *Iverson* auf den histologischen Bau der Thymome keinen Einfluss haben.

Wenn man nun aus dem histologischen Bild dieser fünf Tumoren auf ihren Malignitätsgrad zu schliessen versucht, so stösst man hauptsächlich bei Fall 5 auf Schwierigkeiten. In der Literatur wird immer wieder auf das vorwiegend gutartige Verhalten und auf die Seltenheit von Metastasen bei den mit Myasthenie einhergehenden Thymomen hingewiesen (*Iverson, Obiditsch, Norris*). Doch weist *von Albertini* auf die Schwierigkeit der histologischen Malignitätsdiagnose bei den Thymomen hin. Er glaubt, dass es von allen histologischen Typen metastasierende und nicht metastasierende Formen gäbe. Nach seiner Auffassung ist bei diesen Tumoren die Metastasierung sicher zeitabhängig. Nach einzelnen Autoren gibt es denn auch tatsächlich bösartige Tumoren bei der Myasthenia gravis (*Kaufmann, Eaton und Clagett*). Dieser 5. Fall, von dem nicht sicher gesagt werden kann, ob es sich um einen malignen Fall handelt, zeigt histologisch keine Kriterien für Malignität, und doch ist eventuell eine Metastasierung erfolgt. Hier kann man also aus dem mikroskopischen Bau nichts aussagen. Bei den Fällen 1 und 2 können jedoch deutliche Malignitätszeichen nachgewiesen werden. Man sieht Gefässeinbrüche, Tendenz zur Infiltration, Zellatypien und Mitosen. Beide Fälle sind vorwiegend epithelial gebaut und ergaben bei der Sektion, wie schon aus den Probeexcisionen der äusserlich sichtbaren Lymphknoten zu sehen war, eine ausgedehnte Metastasierung. *Obiditsch* stellte bei der Untersuchung seiner Thymustumoren fest, dass sich die rein epithelialen pathologisch-anatomisch als bösartig, die lymphoepithelialen jedoch als gutartige Geschwülste verhielten. Die Fälle 1 und 2 sprechen für diese Ansicht. *Lowenhaupt* begründet dieses Verhalten mit dem Hinweis auf die Histogenese des Thymus und nimmt an, dass die Menge

der vorhandenen Lymphozyten einen Massstab für die Reife und die Differenzierung und somit auch für die Gut- oder Bösartigkeit dieser Tumoren bilde. Bei der Entwicklung des Thymus werden die Lymphozyten-einlagerungen als ein Anzeichen für die Reifung des Organs aufgefasst. Fall 4 zeigt jedoch trotz seinem lymphoepithelialen Bau eine Tendenz zur Infiltration ins umgebende Gewebe. Der spindelzellige Tumor (Fall 3) zeigt mikroskopisch und makroskopisch keine Zeichen von Malignität. Nach *Iverson* stellen die spindeligen Zellen im Gegensatz zu den grossen, mehr runden Elementen bei der Myasthenia gravis sogenannte „*exhausted cells*“ dar. Die Tatsache, dass solche Formen in involvierten Thymen älterer Leute häufig anzutreffen sind, mag vielleicht darauf hinweisen, dass diesen Elementen eine geringere Potenz zur Proliferation zukommt.

Wenn man abschliessend die Histologie dieser Tumoren zusammenfassend beurteilen will, so ergibt sich — wenn wir von den mesenchymalen Tumoren des Thymusstützgewebes absehen — folgendes:

Die dem histologischen Bild des normalen Thymus am nächsten kommenden Geschwülste sind aus Epithelzellen und Lymphozyten aufgebaut. Sie zeigen einen lymphoepithelialen Bau.

Die epithelialen Elemente können, wie das schon im normalen Organ der Fall ist, sehr verschiedene Formen annehmen.

Es kommen rein epitheliale Tumoren vor.

Diese rein epithelialen Formen zeichnen sich manchmal durch das Vorkommen zweier verschiedener Zelltypen aus.

Die Thymome, welche bei der Myasthenia gravis vorkommen, stellen eine gesonderte Gruppe dar. Sie zeichnen sich häufig durch die Bildung von Lymphfollikeln aus. Die histologische Struktur ist bei diesen Geschwülsten am ehesten noch mit dem normalen Aufbau des Thymus zu vergleichen.

Die Frage nach der Entstehung und histogenetischen Ableitung der Thymusgeschwülste ist sehr komplex. Jede casuistische Mitteilung wird daher wertvoll sein, um das Wesen dieser Geschwülste klären zu können und um eine einheitliche Klassifizierung zu ermöglichen.

Zusammenfassung

Fünf Thymome werden pathologisch-anatomisch und patho-histologisch untersucht. Es handelt sich um zwei rein epitheliale und drei lympho-epitheliale Geschwülste. Einer dieser Tumoren fand sich bei einem Fall von *Myasthenia gravis*.

Es wird versucht, den histologischen Bau dieser Tumoren histogenetisch und patho-histologisch zu erklären.

Literaturverzeichnis

- Albertini, A. v.: Histologische Geschwulstdiagnostik. Stuttgart 1955.
Bargmann, W.: In Handb. mikroskop. Anat. v. Möllendorff.
Castleman, B.: Tumors of the Thymus Gland. Armed Forces Institute of Pathology. 1955.
Dustin, F.: Arch. de Zool. 56,73, 1916/17.
Eaton, L. M., Clagett, O. T.: J. A. M. A. 142,963, 1950.
Eisenberg, S. J., u. Sahyoun, P. F.: Arch. Path. 49,404, 1950.
Fischer, B.: In Handb. d. normalen u. path. Physiologie v. Bethe, Bergmann, Embden, Ellinger. Bd. 14/2, p. 1466, Berlin 1927.
Good: Zit. nach Ringertz. Acta path. et micro-biolog. Scand. 29,9, 1951.
Grandhomme, F.: Inaug. Diss., Heidelberg 1900.
Hammar, J. A.: Endocrinology 5, No. 5,543, 1921.
Endocrinology 5, No. 6,731, 1921.
His, W.: Anatomie menschlicher Embryonen. Leipzig 1880.
Hoepke, H.: Dtsch. Med. Wschr. 67,146, 1941.
Iverson, L.: Amer. J. Path. 32,4,695, 1956.
Kaufmann, E.: Lehrbuch spez. path. Anat. p. 1588. Berlin 1956.
Kneringer, E., u. Priesel, A.: Virchows Arch. 241,475, 1923.
Kölliker, A.: Entwicklungsgeschichte d. Menschen u. d. höheren Tiere. Leipzig 1861.
Kuchinka, A.: Zblt. Path. 77,184, 1941.
Largiadèr, H.: Frankf. Z. f. Path. 29,228, 1923.
Lowenhaupt, E.: Cancer 1,547, 1948.
Lowenhaupt, E., u. Brown, R.: Cancer 4,1193, 1951.
Matras, A., u. Priesel, A.: Zieglers Beitr. path. Anat. 80,270, 1928.
McBurney, R. P., Clagett, O. T., McDonald, J. R.: Proceed. Staff meet. Mayo Clinic 26,345, 1951.
Norris, E. H.: Amer. J. Cancer 27,421, 1936.
Obiditsch, R. A.: Virchows Arch. 300,319, 1937.
Parabutschew, A.: Z. f. Krebsforschg. 30,380, 1930.
Pope, R. H., u. Osgood, R.: Amer. J. Path. 29,85, 1953.
Ringertz, N.: Acta path. et microbiolog. Scand. 29,9, 1951.
Roche: Zit. nach Brunner, W. u. Werlin, H. Oncologia 9,251, 1956.
Rubaschow, S.: Virchows Arch. 206,141, 1911.
Schmincke, A.: In Handb. spez. path. Anat. u. Hist. Henke u. Lubarsch, p. 760. Berlin 1926.
Schopper, W.: Zblt. Path. 60, Erg.-H. 216 u. 226, 1934.
Simmonds, M.: Z. f. Krebsforschg. 12,280, 1913.
Sloan, H. E. jr.: Surgery 13,154, 1943.
Stieda, L.: Untersuchungen über die Entwicklung der glandula Thymus, glandula thyreoidea und glandula carotica. Leipzig 1881.
Stöhr, Ph.: Anat. Hefte 31,409, 1906.
Symmers, D.: Ann. Surg. 95,544, 1932.
Wegelin, C.: Zblt. Path. 29,441, 1918.
Weigert, C.: Neurolog. Zblt. 20,597, 1901.
Wiesel, J.: Lubarsch und Ostertag, Ergebnisse 15,661, 1911.
Willis, R. A.: Pathology of Tumors. London 1953.

Gedruckt in Westdeutschland

